

# Πέτρος Τζαβέλλας

## Εργασία στην Ανάλυση Επιβίωσης

### A) Εισαγωγή

Η αιμοκάθαρση αποτελεί μία καθιερωμένη και σωτήρια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που βρίσκονται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιόστασης. Παρά τη σημαντική της συμβολή στην επιβίωση, η αιμοκάθαρση συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνητότητας, τα οποία σχετίζονται με επιπλοκές όπως λοιμώξεις, χρόνια φλεγμονή, επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση και υποθρεψία. Επιπλέον, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, η έναρξη αιμοκάθαρσης ενδέχεται να επιβαρύνει τη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Σε αυτό το πλαίσιο, η συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς, εφόσον τα κλινικά συμπτώματα ελέγχονται επαρκώς με υποστηρικτική ιατρική φροντίδα.

Η παρούσα εργασία βασίζεται σε δεδομένα από μία μεγάλη μελέτη κοορτής 8.796 ηλικιωμένων ασθενών (65 ετών και άνω) με τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς ξεκίνησαν αιμοκάθαρση την περίοδο 2002–2010 σε διάφορα νοσοκομεία μιας δυτικοευρωπαϊκής χώρας, ενώ μία μικρότερη ομάδα ασθενών αντιμετωπίστηκε συντηρητικά σε ένα μόνο νοσοκομείο κατά την ίδια χρονική περίοδο. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ο χρόνος έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, με χρονική αφετηρία την έναρξη της αιμοκάθαρσης ή την πρώτη καταγραφή ρυθμού σπειραματικής διήθησης κάτω από 10 ml/min ανά 1.73 m<sup>2</sup>.

Στόχος της ανάλυσης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ορίζεται ως η αναλογική μείωση του κινδύνου θνητότητας μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση και εκείνων που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Για την επίτευξη του στόχου αυτού εφαρμόζονται διαδοχικά μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής και ανάλυσης επιβίωσης, σύμφωνα με τα ερωτήματα που τίθενται στην παρούσα εργασία.

## B) Ανάλυση και Απαντήσεις

### Ερώτηση 1<sup>η</sup>

Participants (N)	Conservative(n=174)	Haemodialysis (n=8622)	Overall (n=8796)
<b>Deaths, n (%)</b>	71(40.8%)	5691(66%)	5762 (65.5%)
<b>Follow-up Time (Years)</b>			
Median [IQR]	0.008[0.027]	1.41 [2.61]	1.37 [2.61]
Minimum	0.001368	0.001368	0.001368
Maximum	6.53	16.249	16.249
<b>Baseline Covariates</b>			
Age (Mean [SD])	81[7.23]	74 [5.78]	74.2 [5.89]
Sex (Male, %)	9 (5.1%)	4636 (53.8%)	4645 (52.8%)
COPD (Yes, %)	31 (17.8%)	741 (8.6%)	772 (8.8%)
Diabetes (Yes, %)	58 (33.3%)	3149 (36.5%)	3207 (36.5%)
Hypertension (Yes, %)	103 (59.2%)	5408 (62.7%)	5511 (62.7%)
Heart Disease (Yes, %)	122 (70.1%)	4975 (57.7%)	5097 (57.9%)
Liver Disease (Yes, %)	23 (13.2%)	479 (5.6%)	502 (5.7%)
Neoplasia (Yes, %)	27 (15.5%)	1020 (11.8%)	1047 (11.9%)
Vascular Disease (Yes, %)	89 (51.1%)	3987 (46.2%)	4076 (46.3%)

Πίνακας 1

Συνολικά, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 8.796 ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Από αυτούς, 174 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση, ενώ η πλειονότητα, 8.622 ασθενείς, ακολούθησαν τη θεραπευτική επιλογή της αιμοκάθαρσης. Μέχρι το τέλος της περιόδου παρακολούθησης, απεβίωσαν 71 ασθενείς στην ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 40,8% των ασθενών της ομάδας αυτής. Αντίστοιχα, στην ομάδα της αιμοκάθαρσης καταγράφηκαν 5.691 θάνατοι, που αντιστοιχούν στο 66,0% των ασθενών της συγκεκριμένης ομάδας.

Ο χρόνος παρακολούθησης διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων. Για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 0,008 έτη (IQR = 0,027), που αντιστοιχεί περίπου σε 3 ημέρες, με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης μισή ημέρα (0,001368 έτη) και μέγιστο 6,53 έτη. Αντίθετα, για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος, 1,41 έτη (IQR = 2,61), με ελάχιστο χρόνο επίσης μισή ημέρα (0,001368 έτη) και μέγιστο 16,25 έτη.

Από τον Πίνακα 1 προκύπτει ότι τα βασικά χαρακτηριστικά (baseline covariates) δεν είναι ισορροπημένα μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων. Παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην κατανομή του φύλου, καθώς και στην ηλικία των ασθενών. Γενικότερα, οι δύο ομάδες

διαφέρουν τόσο ως προς το μέγεθος όσο και ως προς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Quantile	25%	50%	65%	75%	90%
Conventional Treatment	0.0109 (4 Days)	(34 Days) 0.093	0.9719	2.7515	4.1095
Haemodialysis Treatment	0.7584	2.2396	3.499	4.5996	7.1841

Πίνακας 2

## Ερώτηση 2<sup>η</sup>

Οι συνολικοί κίνδυνοι θανάτου (αθροιστική επίπτωση κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου παρακολούθησης) εκτιμήθηκαν ξεχωριστά για κάθε θεραπευτική ομάδα ως το ποσοστό των ασθενών που απεβίωσαν μέχρι το τέλος της μελέτης. Συγκεκριμένα, για την ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης ο συνολικός κίνδυνος θανάτου υπολογίστηκε ως  $\widehat{R}_0 = 40.8\% [95\% \text{ CI: } (33.5\%, 48.1\%)]$ , ενώ για την ομάδα της αιμοκάθαρσης ως  $\widehat{R}_1 = 66\% [95\% \text{ CI: } (65\%, 67\%)]$ .

Η σύγκριση των αδρών αυτών κινδύνων δείχνει ότι, με βάση την αθροιστική επίπτωση, η θνητότητα είναι χαμηλότερη στην ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης σε σύγκριση με την ομάδα της αιμοκάθαρσης. Η διαφορά μεταξύ των δύο ποσοστών εξετάστηκε με έλεγχο  $\chi^2$  και βρέθηκε ισχυρά στατιστικά σημαντική ( $p\text{-value}=4.4*10^{-12}$ ), υποδηλώνοντας ότι οι συνολικοί κίνδυνοι θανάτου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων.

Με βάση τις παραπάνω εκτιμήσεις, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου για την αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση ήταν μεγαλύτερος της μονάδας, με αποτέλεσμα η εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης να είναι:

$$\text{Eff} = 1 - RR = -0.62. [95\% \text{ CI: } (-0.93, -0.35)]$$

Η αρνητική αυτή τιμή υποδηλώνει ότι, με βάση την αδρή σύγκριση των συνολικών κινδύνων θανάτου, η αιμοκάθαρση φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση.

Ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτό είναι παραπλανητικό, καθώς προκύπτει από μια απλή σύγκριση αθροιστικών ποσοστών και όχι από ανάλυση που λαμβάνει υπόψη τον χρόνο παρακολούθησης και το censoring.

Κατά συνέπεια, η αρνητική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης που προκύπτει από τη σύγκριση των συνολικών κινδύνων θανάτου δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα την πραγματική επίδραση της θεραπείας στην επιβίωση και καθιστά αναγκαία τη χρήση μεθόδων ανάλυσης επιβίωσης που λαμβάνουν υπόψιν τον χρόνο έως το συμβάν και το censoring. Επιπλέον, οι δύο ομάδες διαφέρουν ουσιαστικά στα baseline covariates, άρα η αδρή σύγκριση αντανακλά πιθανό confounding και όχι αιτιώδη επίδραση της θεραπείας.

## Ερώτηση 3<sup>η</sup>

Για την εκτίμηση της θνητότητας λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια παρακολούθησης, υπολογίστηκαν οι συνολικοί ρυθμοί θανάτου (mortality rates) ανά ανθρωπο-έτος για κάθε

θεραπευτική ομάδα. Ο ρυθμός θνητότητας ορίστηκε ως ο λόγος του αριθμού των θανάτων προς το συνολικό χρόνο παρακολούθησης (person-years) στην αντίστοιχη ομάδα.

Συγκεκριμένα, για την ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης ήταν 39.8 ανθρωπο-έτη και ο αριθμός θανάτων 71, οδηγώντας σε εκτιμώμενο ρυθμό θνητότητας:  $\widehat{Rate}_0 = 1.78$  θανάτοι ανά ανθρωπο-έτος.

Αντίστοιχα, για την ομάδα της αιμοκάθαρσης, με συνολικό χρόνο παρακολούθησης 17798.38 ανθρωπο-έτη και 5691 θανάτους, ο ρυθμός θνητότητας ήταν:  $\widehat{Rate}_1 = 0.32$  θανάτοι ανά ανθρωπο-έτος.

Η σύγκριση των δύο ρυθμών πραγματοποιήθηκε μέσω του λόγου ρυθμών θνητότητας (Incidence Rate Ratio, IRR):

$$IRR = \frac{\widehat{Rate}_1}{\widehat{Rate}_0} = 0.18 [95\% CI: (0.14, 0.23)]$$

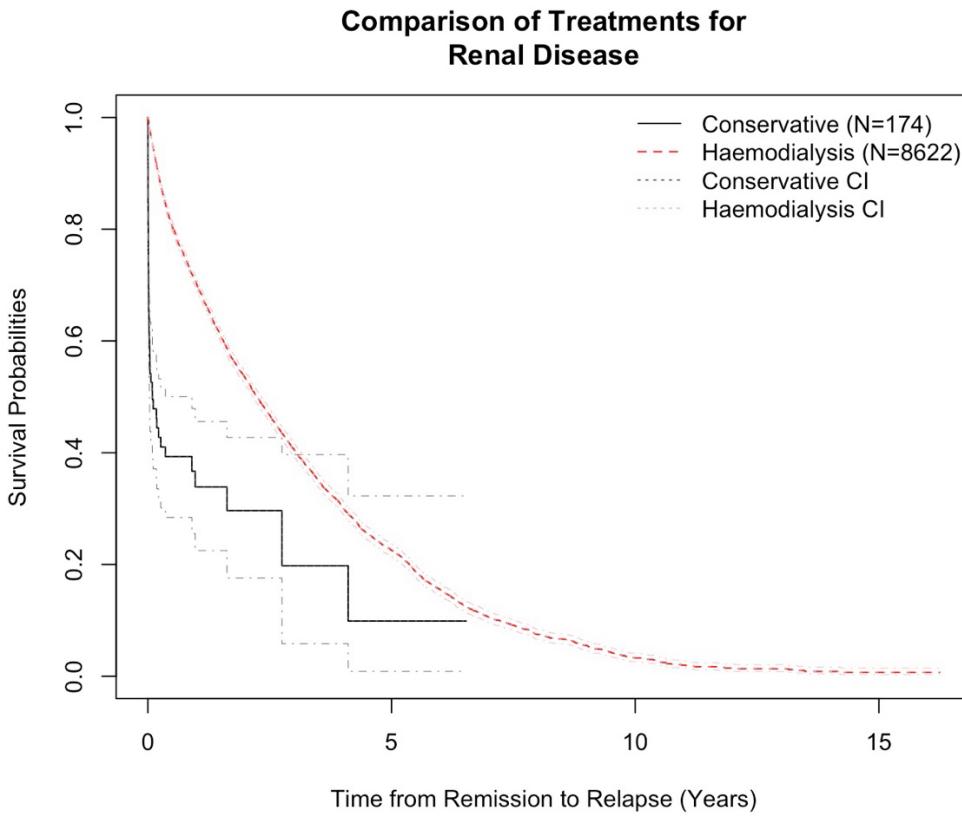
Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ρυθμός θνητότητας στην ομάδα της αιμοκάθαρσης ήταν χαμηλότερος σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση, με τον IRR να είναι μικρότερος της μονάδας και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης να μην περιλαμβάνει τη μονάδα, υποδηλώνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Με βάση τους ρυθμούς θνητότητας, η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης εκτιμήθηκε ως: Effectiveness = 1 - IRR = 1 - 0.18 = 0.82 [95% CI: (0.77, 0.86)] και ήταν θετική, υποδεικνύοντας ότι, όταν λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος παρακολούθησης, η αιμοκάθαρση σχετίζεται με μειωμένο ρυθμό θανάτου σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση.

Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή δεν θεωρείται βέλτιστη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης. Παρότι οι ρυθμοί θνητότητας ανά ανθρωπο-έτος λαμβάνουν υπόψη τη διάρκεια παρακολούθησης, προϋποθέτουν σταθερό ρυθμό κινδύνου στον χρόνο και δεν ενσωματώνουν την ακριβή χρονική κατανομή των συμβάντων ούτε το censoring. Επιπλέον, δεν επιτρέπουν την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Κατά συνέπεια, αν και η ανάλυση των ρυθμών θνητότητας αποτελεί βελτίωση σε σχέση με τη σύγκριση αθροιστικών κινδύνων, η χρήση μεθόδων ανάλυσης επιβίωσης είναι καταλληλότερη για την αξιόπιστη εκτίμηση της επίδρασης της αιμοκάθαρσης στην επιβίωση.

## Ερώτηση 4<sup>η</sup>

Για τη σύγκριση της επιβίωσης μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων εφαρμόστηκαν καμπύλες Kaplan-Meier, ενώ η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς εξετάστηκε με το log-rank test και το Wilcoxon test (Peto-Peto).



Γράφημα 1

Οι καμπύλες Kaplan–Meier έδειξαν σαφή διαφορά στην επιβίωση [Γράφημα 1] μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και εκείνων που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση, με την ομάδα της αιμοκάθαρσης να εμφανίζει υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η διαφορά αυτή επιβεβαιώθηκε στατιστικά με το log-rank test, ο οποίος ελέγχει την υπόθεση ισότητας των συναρτήσεων κινδύνου μεταξύ των ομάδων σε καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Το αποτέλεσμα του ελέγχου ήταν ισχυρά στατιστικά σημαντικό ( $\chi^2 = 221$ ,  $df = 1$ ,  $p < 2 \cdot 10^{-16}$ ), υποδεικνύοντας ότι οι καμπύλες επιβίωσης των δύο θεραπευτικών ομάδων διαφέρουν σημαντικά. Παράλληλα, εφαρμόστηκε ο έλεγχος Wilcoxon, ο οποίος δίνει μεγαλύτερο βάρος στην αρχή της παρακολούθησης. Και σε αυτή την περίπτωση, η διαφορά μεταξύ των ομάδων βρέθηκε εξαιρετικά στατιστικά σημαντική ( $\chi^2 = 368$ ,  $df = 1$ ,  $p < 2 \cdot 10^{-16}$ ), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαφορές στην επιβίωση είναι ιδιαίτερα έντονες στην αρχή του χρόνου παρακολούθησης. Η μεγαλύτερη τιμή της  $\chi^2$  στον έλεγχο Wilcoxon σε σύγκριση με τον log-rank υποδηλώνει ότι η απόκλιση μεταξύ των καμπυλών επιβίωσης είναι πιο έντονη νωρίς στον χρόνο. Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της Kaplan–Meier ανάλυσης και των δύο ελέγχων, συμφωνούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο θεραπευτικών στρατηγικών.

## Ερώτηση 5<sup>η</sup>

A)

	Conservative		Haemodialysis	
Time	Survival	CI	Survival	CI
0.5	0.39	(0.28,0.5)	0.81	(0.8,0.82)
1	0.34	(0.22,0.46)	0.7	(0.69,0.71)
3	0.2	(0.06,0.4)	0.41	(0.39,0.42)
5	0.1	(0.009,0.32)	0.22	(0.21,0.24)

Πίνακας 3

Σε όλα τα χρονικά σημεία παρακολούθησης, η εκτιμώμενη πιθανότητα επιβίωσης είναι υψηλότερη στην ομάδα της αιμοκάθαρσης σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Η διαφορά αυτή είναι ιδιαίτερα έντονη στα πρώτα έτη παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, στους 6 μήνες η πιθανότητα επιβίωσης στην ομάδα της αιμοκάθαρσης εκτιμάται σε 0.81 [95% CI: (0.80–0.82)], ενώ στην ομάδα της συντηρητικής θεραπείας μόλις σε 0.39 [95% CI: (0.28–0.50)]. Αντίστοιχο μοτίβο παρατηρείται και στον 1ο χρόνο παρακολούθησης, με εκτιμήσεις 0.70, έναντι 0.34 αντίστοιχα. Καθώς ο χρόνος παρακολούθησης αυξάνεται, οι πιθανότητες επιβίωσης μειώνονται και στις δύο ομάδες, ωστόσο η υπεροχή της αιμοκάθαρσης παραμένει. Στα 3 έτη, η επιβίωση εκτιμάται σε 0.41 για την ομάδα της αιμοκάθαρσης έναντι 0.20 για τη συντηρητική αντιμετώπιση, ενώ στα 5 έτη οι αντίστοιχες εκτιμήσεις είναι 0.22 και 0.10. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τη συντηρητική ομάδα είναι σαφώς ευρύτερα, γεγονός που αντικατοπτρίζει το μικρότερο μέγεθος δείγματος και τη μεγαλύτερη αβεβαιότητα των εκτιμήσεων σε αντίθεση με την ομάδα της αιμοκάθαρσης.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης KM υποδεικνύουν ότι η αιμοκάθαρση σχετίζεται με υψηλότερη επιβίωση σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα ευρήματα αυτά είναι συνεπή με τη γραφική απεικόνιση των καμπυλών KM και υποστηρίζουν την ύπαρξη ουσιαστικών διαφορών στην επιβίωση μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων.

B)

	Conservative		Haemodialysis	
Time	Survival	CI	Survival	CI
1	0.86	(0.55,0.96)	0.87	(0.86,0.88)
1.5	0.86	(0.55,0.96)	0.75	(0.74,0.76)
2	0.75	(0.4,0.92)	0.66	(0.65,0.67)
2.5	0.75	(0.4,0.92)	0.58	(0.57,0.59)

Πίνακας 4

Στο ερώτημα αυτό εκτιμώνται οι υπό συνθήκη πιθανότητες επιβίωσης, δηλαδή οι πιθανότητες επιβίωσης σε μεταγενέστερους χρόνους δεδομένου ότι ο ασθενής έχει ήδη επιβιώσει τους πρώτους 6 μήνες από την έναρξη της παρακολούθησης. Για τον σκοπό αυτό, η ανάλυση

Kaplan–Meier εφαρμόστηκε σε υποσύνολο των δεδομένων που περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με χρόνο παρακολούθησης μεγαλύτερο των 0,5 ετών.

### Συντηρητική αντιμετώπιση:

Μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και επιβίωσαν τουλάχιστον 6 μήνες, η εκτιμώμενη πιθανότητα επιβίωσης στον 1ο χρόνο(δηλαδή 6 μήνες επιπλέον) ήταν 0.86 [95% CI: (0.55–0,96)]. Η πιθανότητα αυτή παραμένει αμετάβλητη έως τους 1.5 χρόνο, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν καταγράφηκαν θάνατοι στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Στα 2 χρόνια, η πιθανότητα επιβίωσης μειώνεται σε 0.75 [95% CI: (0.4–0.92)] και παραμένει σταθερή έως τα 2.5 χρόνια.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των ασθενών που παραμένουν υπό παρακολούθηση μειώνεται δραστικά με την πάροδο του χρόνου (12 άτομα παραμένουν σε κίνδυνο στον 1ο χρόνο και μόλις 3 στα 2.5 χρόνια), γεγονός που οδηγεί σε ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης και αυξημένη αβεβαιότητα των εκτιμήσεων.

### Αιμοκάθαρση:

Αντίθετα, στην ομάδα της αιμοκάθαρσης, οι υπό συνθήκη πιθανότητες επιβίωσης εκτιμώνται με πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια λόγω του μεγάλου μεγέθους δείγματος. Στον 1ο χρόνο, η πιθανότητα επιβίωσης είναι 0.87 [95% CI: (0.86–0.89)], μειώνεται σε 0.75 [95% CI: (0.74,0.76)] στον 1,5 χρόνο, σε 0.66 [95% CI: (0.65–0.67)] στα 2 χρόνια και σε 0.58 [95% CI: (0.57,0.59)] στα 2,5 χρόνια.

### Συγκριτική ερμηνεία:

Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες, οι πιθανότητες επιβίωσης στον πρώτο 1 χρόνο δεδομένου ότι κάποιος ασθενής έχει επιζήσει 6 μήνες είναι παρόμοιες μεταξύ των δύο θεραπευτικών στρατηγικών. Ωστόσο, καθώς αυξάνεται ο χρόνος παρακολούθησης, η επιβίωση μειώνεται ταχύτερα στην ομάδα της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά, η σύγκριση αυτή πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή, καθώς οι εκτιμήσεις για τη συντηρητική ομάδα θεραπείας βασίζονται σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών, γεγονός που αυξάνει την αβεβαιότητα.

### Ερώτηση 6<sup>η</sup>

a/a	Coefficient	exp(Coefficient)	CI	p-value
Age	0.033	1.033	(1.029,1.038)	$2 \cdot 10^{-16}$

Πίνακας 5

Για τη διερεύνηση της επίδρασης της ηλικίας στην συνολική επιβίωση, εφαρμόστηκε μονομεταβλητό μοντέλο αναλογικών κινδύνων(PH) Cox με ανεξάρτητη μεταβλητή την ηλικία.

Η εκτίμηση του συντελεστή για την ηλικία είναι  $\beta=0.033$  το οποίο ισοδυναμεί με το  $\log(HR)$ , κατ' επέκταση, αν αντιλογαριθμήσουμε καταλήγουμε στο  $HR=1.033$  [95% CI: (1.029,1.038)], το οποίο ερμηνεύεται ως εξής: Για κάθε αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά 3.3%. Η επίδραση αυτή της ηλικίας είναι ισχυρά στατιστικά σημαντική, εξαιτίας του  $p\text{-value}=2*10^{-16}$ . Επιπρόσθετα, το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την μονάδα, επιβεβαιώντας τη στατιστική σημαντικότητα του αποτελέσματος.

## Ερώτηση 7<sup>η</sup>

a/a	Coefficient	exp(Coefficient)	CI	p-value
Haemodialysis	-1.6	0.2	(0.16,0.25)	$2*10^{-16}$

Πίνακας 6

Για την εκτίμηση της επίδρασης της θεραπευτικής αγωγής στη συνολική επιβίωση εφαρμόστηκε μονομεταβλητό μοντέλο αναλογικών κινδύνων(PH) Cox, με ανεξάρτητη μεταβλητή τη θεραπεία (αιμοκάθαρση έναντι συντηρητικής αντιμετώπισης).

Το μοντέλο έδειξε ότι η αιμοκάθαρση σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο στιγμιαίο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία. Συγκεκριμένα, ο εκτιμώμενος λόγος κινδύνου (hazard ratio) για την αιμοκάθαρση ήταν:  $\widehat{HR} = 0.20$  [95% CI: (0.16,0.25)].

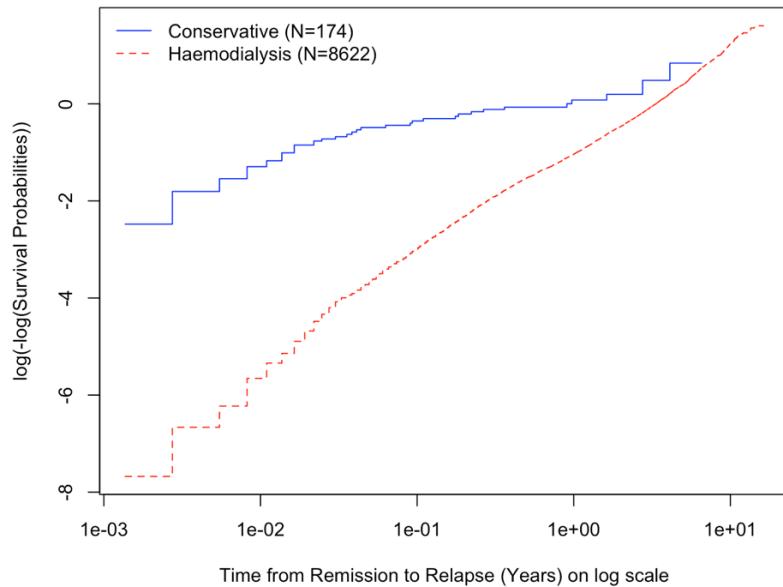
Η εκτίμηση αυτή υποδηλώνει ότι, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της παρακολούθησης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν περίπου 80% χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Το αποτέλεσμα είναι ισχυρά στατιστικά σημαντικό ( $p < 2*10^{-16}$ ), όπως επιβεβαιώνεται από όλους τους διαθέσιμους ελέγχους (Likelihood ratio, Wald και Score test). Με βάση τον εκτιμώμενο λόγο κινδύνου, η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης μπορεί να εκφραστεί ως: Effectiveness =  $1 - \widehat{HR} = 1 - 0.20 = 0.80$  [95% CI: (0.75,0.84)], υποδηλώνοντας ότι η αιμοκάθαρση σχετίζεται με περίπου 80% μείωση του στιγμιαίου κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση.

## Ερώτηση 8η

### Έλεγχος της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων (Proportional Hazards)

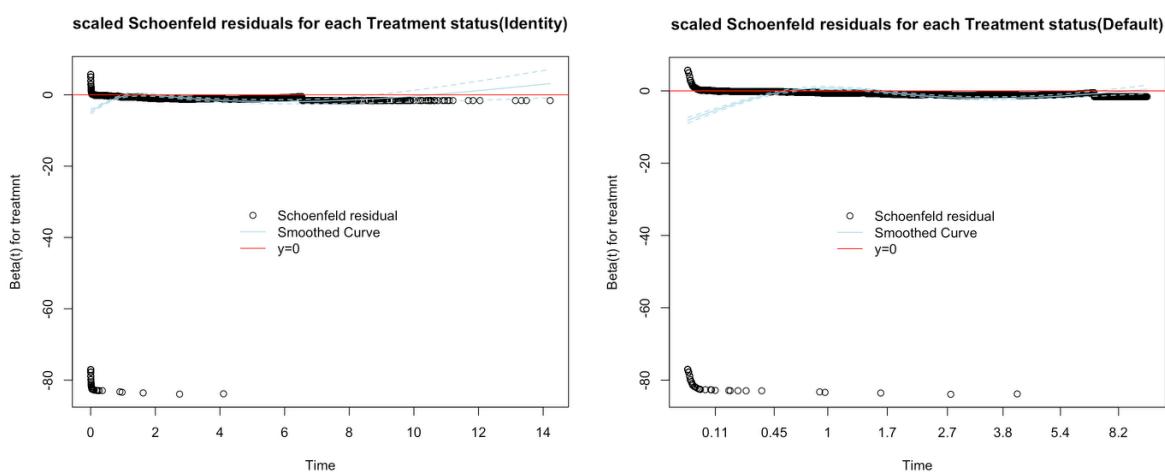
Αρχικά, η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων διερευνήθηκε γραφικά μέσω των καμπυλών  $\log(-\log(S(t)))$  έναντι του χρόνου σε λογαριθμική κλίμακα, βασισμένων στις εκτιμήσεις Kaplan–Meier για κάθε θεραπευτική ομάδα. Υπό την ισχύ της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων, οι αντίστοιχες καμπύλες αναμένονται περίπου παράλληλες στον χρόνο. Ωστόσο, στο συγκεκριμένο γράφημα [Γράφημα 2] παρατηρείται ότι οι καμπύλες των δύο ομάδων εμφανίζουν διαφορετική κλίση και δεν διατηρούν παράλληλη πορεία. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι ο λόγος κινδύνων μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων μεταβάλλεται με τον χρόνο, παρέχοντας ένδειξη παραβίασης της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων.

### Evaluation of PH Assumption



Γράφημα 2

Στην συνέχεια, πραγματοποίηθηκε έλεγχος με τη χρήση των υπολοίπων Schoenfeld. Στα αντίστοιχα γραφήματα, τα υπολείμματα απεικονίζονται ως συνάρτηση του χρόνου, μαζί με μια εξομαλυμένη καμπύλη η οποία εκτιμά τη χρονική μεταβολή του συντελεστή της θεραπείας. Εάν η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων ίσχυε, η εξομαλυμένη καμπύλη θα κυμαινόταν τυχαία γύρω από το μηδέν χωρίς εμφανή τάση, θα προσέγγιζε με άλλα λόγια μια ευθεία στο  $0(y=0)$ . Αντίθετα, στα παρατηρούμενα γραφήματα διαπιστώνεται συστηματική απόκλιση της εξομαλυμένης καμπύλης από το μηδέν, γεγονός που υποδηλώνει χρονικά μεταβαλλόμενη επίδραση της θεραπείας. Το αποτέλεσμα αυτό είναι συνεπές τόσο όταν χρησιμοποιείται ο μετασχηματισμός identity, όσο και με τον προεπιλεγμένο μετασχηματισμό. [Γραφήματα 3 & 4]



Γραφήματα 3 & 4

Τέλος, η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων εξετάστηκε ποσοτικά μέσω του ελέγχου Grambsch & Therneau. Ο έλεγχος αυτός έδειξε στατιστικά σημαντική απόκλιση από την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων, τόσο για τη μεταβλητή της θεραπείας όσο και για

το συνολικό (global) μοντέλο, με p-values πολύ μικρότερα του 0.001 [Πίνακας 7]. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης, δηλαδή ότι υπάρχουν αναλογικοί κίνδυνοι.

		$\chi^2$	df	p-value
Identiny	Treatment	29.2	1	6.5 *10-8
	Global	29.2	1	6.5 *10-8
Default	Treatment	61.9	1	3.7*10-17
	Global	61.9	1	3.7*10-17

Πίνακας 7

Συνοψίζοντας, τόσο οι γραφικές μέθοδοι, όσο και ο επίσημος στατιστικός έλεγχος καταδεικνύουν ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων παραβιάζεται για τη μεταβλητή της θεραπείας. Κατά συνέπεια, η εκτίμηση ενός μοναδικού hazard ratio από το κλασικό μοντέλο Cox ενδέχεται να είναι παραπλανητική, και απαιτείται η χρήση εναλλακτικών προσεγγίσεων που επιτρέπουν χρονικά μεταβαλλόμενη επίδραση της θεραπείας.

## Ερώτηση 9<sup>η</sup>

Για να εξεταστεί περαιτέρω αν η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων (PH) ισχύει για τη μεταβλητή της θεραπείας, εφαρμόστηκε ένα μοντέλο Cox με χρονικά μεταβαλλόμενο συντελεστή για τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, στο βασικό μοντέλο προστέθηκε ένας όρος αλληλεπίδρασης της θεραπευτικής ομάδας με τον χρόνο, της μορφής:

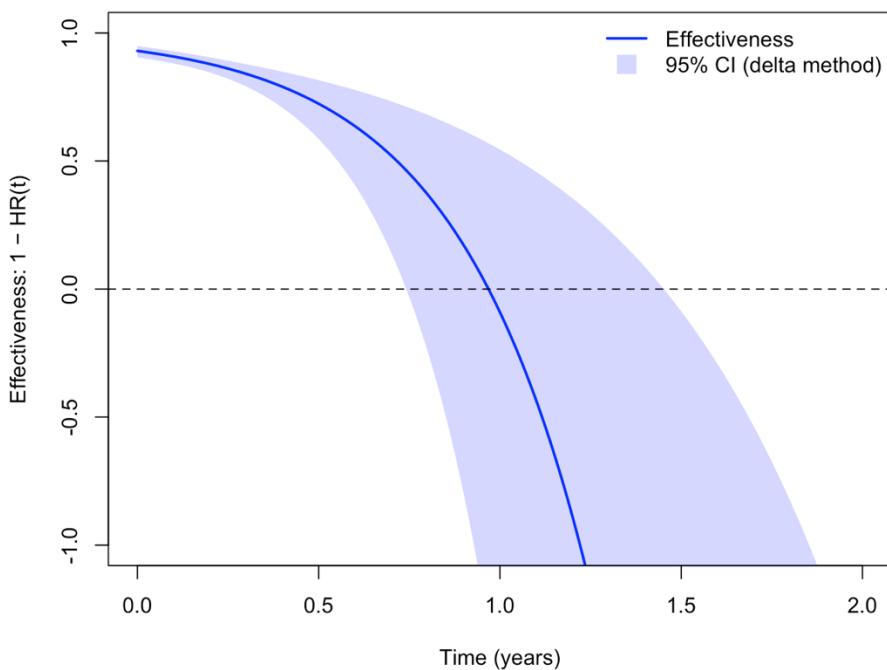
$$\beta(t) = \beta_1 * treatment + \beta_2 * time * treatment$$

ώστε να επιτραπεί στον λόγο κινδύνων (hazard ratio) της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση να μεταβάλλεται στον χρόνο.

Τα αποτελέσματα του μοντέλου έδειξαν ότι τόσο ο βασικός όρος της θεραπείας όσο και ο χρονικά εξαρτώμενος όρος είναι στατιστικά σημαντικοί. Ο βασικός συντελεστής της αιμοκάθαρσης ήταν έντονα αρνητικός ( $\widehat{\beta}_1 = -2.66$ ,  $p < 0.001$ ), υποδηλώνοντας πολύ χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου αμέσως μετά την έναρξη της παρακολούθησης για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση. Αντίθετα, ο συντελεστής του χρονικά μεταβαλλόμενου όρου ήταν θετικός και επίσης στατιστικά σημαντικός ( $\widehat{\beta}_2 = 2.74$ ,  $p < 0.001$ ), γεγονός που υποδηλώνει ότι η προστατευτική επίδραση της αιμοκάθαρσης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Επιπρόσθετα, αφού ο συντελεστής του χρονικά μεταβαλλόμενου όρου είναι στατιστικά σημαντικός, συνεπάγεται ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων παραβιάζονται.

Για την καλύτερη κατανόηση αυτής της χρονικής μεταβολής, υπολογίστηκε ο χρονικά εξαρτώμενος λόγος κινδύνων:  $HR(t) = \exp(\beta_1 + \beta_2 t)$ . Στη συνέχεια η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης ορίστηκε ως  $Effectiveness(t) = 1 - HR(t)$

### Time-varying effectiveness of haemodialysis



Γράφημα 5

Το αντίστοιχο γράφημα [Γράφημα 5] δείχνει ότι στην αρχή της παρακολούθησης η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης είναι υψηλή και θετική, υποδηλώνοντας σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Ωστόσο, η παρατηρούμενη μείωση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης σε μεγαλύτερους χρόνους παρακολούθησης θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Η ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης περιλαμβάνει πολύ μικρό αριθμό ασθενών, εκ των οποίων η πλειονότητα εμφανίζει πολύ πρώιμα συμβάντα. Ως αποτέλεσμα, ο αριθμός των ασθενών που παραμένουν σε κίνδυνο σε μεταγενέστερους χρόνους είναι εξαιρετικά περιορισμένος. Κατά συνέπεια, καθώς ο χρόνος αυξάνεται, η αποτελεσματικότητα μειώνεται σταδιακά και τελικά μπορεί να μηδενιστεί ή και αρνητική. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI), υπολογισμένα με τη μέθοδο delta, διευρύνονται σημαντικά σε μεγαλύτερους χρόνους, υποδηλώνοντας αυξανόμενη αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις.

Συνοψίζοντας, η στατιστικά σημαντική χρονική αλληλεπίδραση της θεραπείας με τον χρόνο, μας αποδεικνύει ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων παραβιάζεται για τη μεταβλητή της θεραπείας. Επομένως, ένα απλό Cox μοντέλο με σταθερό λόγο κινδύνων δεν είναι επαρκές για την πλήρη περιγραφή της επίδρασης της αιμοκάθαρσης στην επιβίωση, και απαιτούνται εναλλακτικές προσεγγίσεις, όπως μοντέλα με χρονικά μεταβαλλόμενους συντελεστές ή piecewise Cox μοντέλα(Ερώτημα 10).

## Ερώτηση 10<sup>η</sup>

Η παραβίαση της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων για τη μεταβλητή της θεραπείας, όπως τεκμηριώθηκε στα προηγούμενα ερωτήματα μέσω γραφικών μεθόδων βασισμένων στα υπόλοιπα Schoenfeld και του ελέγχου Grambsch & Therneau, καθιστά προβληματική τη χρήση ενός απλού μοντέλου Cox με σταθερό λόγο κινδύνων για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης. Σε αυτή την περίπτωση, η εκτίμηση ενός μοναδικού hazard ratio (HR) δεν αποτυπώνει επαρκώς τη χρονικά μεταβαλλόμενη επίδραση της θεραπείας.

Για την αντιμετώπιση της παραβίασης αυτής, εφαρμόστηκε ένα piecewise Cox μοντέλο, σύμφωνα με την προσέγγιση που προτείνεται από τον Collett (4η έκδοση, ενότητα 11.2). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει HR να μεταβάλλεται μεταξύ προκαθορισμένων χρονικών διαστημάτων, μέσω της εισαγωγής κατάλληλων χρονικών cut-points.

Τα cut-points ρου επιλέχθηκαν είναι οι 6 μήνες και ο 1 χρόνος, τα οποία ορίζουν τα ακόλουθα χρονικά διαστήματα:  $[0,0.5)$ ,  $[0.5,1)$ ,  $[1,\infty)$ . Η επιλογή του cut-point στους 6 μήνες βασίστηκε σε δύο κύρια στοιχεία. Πρώτον, από το γράφημα των υπολοίπων Schoenfeld (default transformation) παρατηρείται σαφής απόκλιση της εξομαλυμένης καμπύλης από το μηδέν κατά τους πρώτους μήνες παρακολούθησης, υποδηλώνοντας έντονη χρονική μεταβολή της επίδρασης της θεραπείας στο αρχικό διάστημα. Δεύτερον, από κλινική σκοπιά, η αιμοκάθαρση αναμένεται να προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης κατά τους πρώτους μήνες, ενώ με την πάροδο του χρόνου η συσσώρευση επιπλοκών μπορεί να μειώσει την αρχική προστατευτική της επίδραση.

Το cut-point στο 1 έτος επιλέχθηκε με βάση τα αποτελέσματα του μοντέλου Cox με χρονικά μεταβαλλόμενο συντελεστή, το οποίο έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης μειώνεται προοδευτικά με τον χρόνο και ενδέχεται να μηδενίζεται ή ακόμη και να γίνεται αρνητική μετά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Επιπλέον, στο γράφημα των υπολοίπων Schoenfeld παρατηρείται σημείο καμπής της εξομαλυμένης καμπύλης περίπου στον έναν χρόνο, ενισχύοντας την επιλογή του συγκεκριμένου cut-point.

Στο piecewise Cox μοντέλο, ο βασικός συντελεστής της θεραπείας  $HR_1 = \exp(\beta_{treatment})$  εκφράζει το HR της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση στο πρώτο χρονικό διάστημα  $[0,0.5)$ , ενώ οι πρόσθετοι όροι  $(x_1, x_2)$  μοντελοποιούν τις μεταβολές του HR στα επόμενα χρονικά διαστήματα. Συγκεκριμένα, το HR στο δεύτερο διάστημα  $[0.5,1)$ , δίνεται από το  $HR_2 = \exp(\beta_{treatment} + \beta_{x1})$ , ενώ στο τρίτο διάστημα  $[1,\infty)$ , δίνεται από το  $HR_3 = \exp(\beta_{treatment} + \beta_{x2})$ . Τέλος, το effectiveness της αιμοκάθαρσης σε κάθε χρονικό διάστημα, ορίστηκε ως  $1 - HR_i$ , για  $i=1,2,3$  και υπολογίστηκαν τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης.

a/a	Coefficient	CI
HR <sub>1</sub>	0.105	(0.082,0.134)
HR <sub>2</sub>	1.164	(0.29,4.663)
HR <sub>3</sub>	1.628	(0.525,5.05)
Eff <sub>1</sub>	0.895	(0.866,0.918)
Eff <sub>2</sub>	-0.164	(-3.663,0.71)
Eff <sub>3</sub>	-0.628	(-4.05,0.475)

Πίνακας 8

Τα αποτελέσματα του piecewise Cox μοντέλου συνοψίζονται παραπάνω πίνακα [Πίνακας 8]. Στο πρώτο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, η αιμοκάθαρση σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο στιγμιαίο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση, γεγονός που μεταφράζεται σε υψηλή και θετική αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει έντονη προστατευτική επίδραση της αιμοκάθαρσης στα πρώιμα στάδια της παρακολούθησης.

Αντίθετα, στα επόμενα χρονικά διαστήματα παρατηρείται αύξηση των εκτιμώμενων HR, ενώ τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης διευρύνονται σημαντικά. Η διεύρυνση αυτή αντανακλά αυξημένη αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις και υποδηλώνει εξασθένηση και αναστροφή της αρχικής προστατευτικής επίδρασης της αιμοκάθαρσης, Ωστόσο, στα δύο τελευταία χρονικά διαστήματα δεν είναι στατιστικά σημαντική, καθώς περιέχεται η μονάδα στα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Ωστόσο, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα μεταγενέστερα χρονικά διαστήματα απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η μεγάλη αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις σχετίζεται άμεσα με το μικρό μέγεθος της συντηρητικής ομάδας και την ταχεία μείωση του αριθμού των ασθενών που παραμένουν σε κίνδυνο λόγω πρώιμων θανάτων, όπως τεκμηριώνεται από τα περιγραφικά αποτελέσματα και τα ποσοστημόρια επιβίωσης [Πίνακας 2]. Κατά συνέπεια, η φαινομενική εξασθένηση και αναστροφή της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης σε μεγαλύτερους χρόνους παρακολούθησης ενδέχεται να αντικατοπτρίζει περιορισμούς των διαθέσιμων δεδομένων και όχι απαραίτητα πραγματική επιβλαβή επίδραση της θεραπείας.

## Ερώτηση 11<sup>η</sup>

Για την εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας στη θνητότητα, λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, εφαρμόστηκε πολυμεταβλητό μοντέλο αναλογικών κινδύνων(PH) Cox. Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές η θεραπευτική ομάδα (αιμοκάθαρση έναντι συντηρητικής αντιμετώπισης), το φύλο, η ηλικία και οι βασικές προγνωστικές μεταβλητές (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, καρδιακή νόσος, ηπατική νόσος, νεοπλασία και αγγειακή νόσος).

Test Type	Test Value	df	P-Value
LR Test	667.7	10	2 *10 <sup>-16</sup>
Wald Test	753.1	10	2 *10 <sup>-16</sup>
Logrank Test	798.1	10	2 *10 <sup>-16</sup>

Πίνακας 9

Μετά την προσαρμογή για όλους τους παραπάνω παράγοντες, η αιμοκάθαρση συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο HR σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση. Συγκεκριμένα, το εκτιμώμενο HR για την αιμοκάθαρση ήταν  $\widehat{HR} = 0.222$  [95% CI: (0.175, 0.282)], υποδηλώνοντας περίπου 78% μείωση του HR σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της παρακολούθησης, υπό την προϋπόθεση ότι οι άλλες μεταβλητές παραμένουν σταθερές και ότι ισχύουν οι αναλογικοί κίνδυνοι. Το αποτέλεσμα αυτό είναι ισχυρά στατιστικά σημαντικό ( $p < 2 * 10^{-16}$ ). [Πίνακας 10]

Covariates	HR	CI
Treatment	0.222	(0.175,0.282)
Sex	1.056	(1.001,1.113)
Age	1.036	(1.031,1.041)
COPD	0.871	(0.787,0.963)
DM	1.207	(1.136,1.282)
Hypertension	0.561	(0.528,0.595)
Heart Disease	1.095	(1.027,1.168)
Liver Disease	1.19	(1.063,1.333)
Neoplasia	1.057	(0.971,1.15)
Vascular Disease	1.104	(1.037,1.175)

Πίνακας 10

#### Αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της θεραπείας και όλων των baseline Covariates σε ένα πολυμεταβλητό Cox PH μοντέλο:

Για να διερευνηθεί εάν η επίδραση της αιμοκάθαρσης στη θνητότητα διαφοροποιείται ανάλογα με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, εξετάστηκαν αλληλεπιδράσεις δύο μεταβλητών (2-way interactions) μεταξύ της θεραπευτικής αγωγής και κάθε baseline covariate, ξεχωριστά. Συγκεκριμένα, σε διαδοχικά πολυμεταβλητά Cox μοντέλα προστέθηκε ένας όρος αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας και κάθε εξεταζόμενης μεταβλητής, και αξιολογήθηκε η στατιστική σημαντικότητα του αντίστοιχου συντελεστή (Wald Test).

Covariate	P_Value	Significant
Sex	0.1737	No
Age	0.337	No
COPD	0.3586	No
DM	0.0002	YES
Hypertension	<0.0001	YES
Heart Disease	<0.0001	YES
Liver Disease	0.0204	YES
Neoplasia	0.1536	No
Vascular Disease	0.0745	No

Πίνακας 11

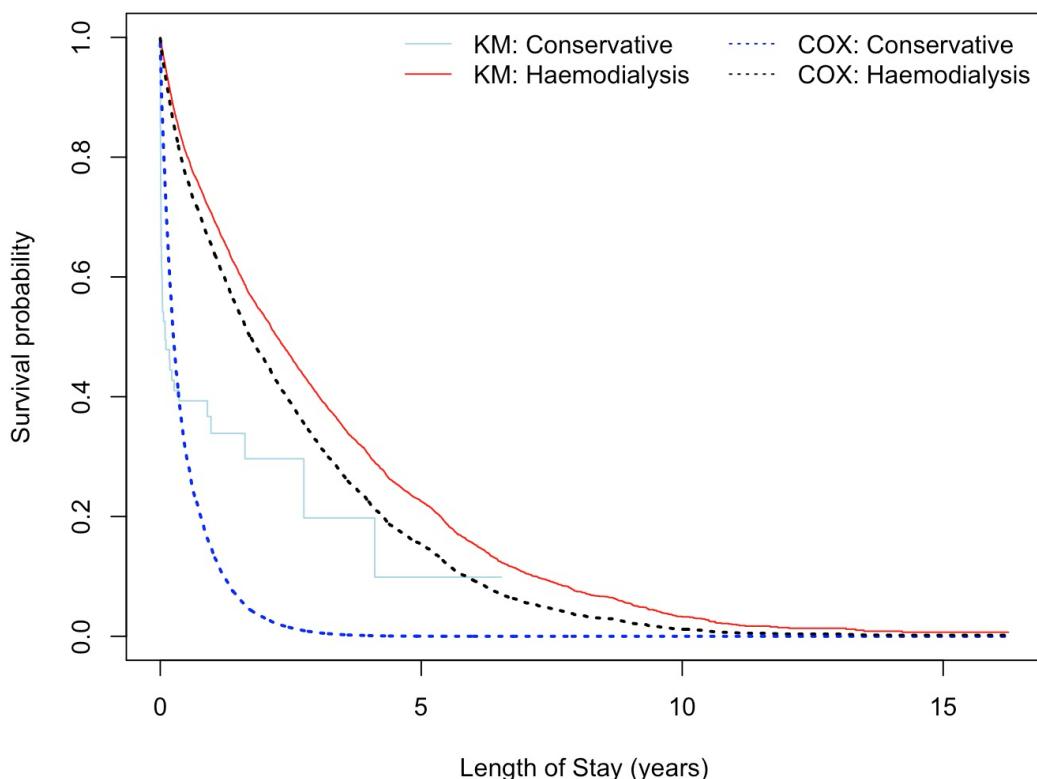
Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παραπάνω πίνακα [Πίνακας 11]. Δεν βρέθηκαν ενδείξεις στατιστικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπείας και του φύλου, της ηλικίας, της

ΧΑΠ, της νεοπλασίας ή της αγγειακής νόσου ( $p > 0.05$ ), υποδηλώνοντας ότι η επίδραση της αιμοκάθαρσης στον κίνδυνο θανάτου δεν διαφοροποιείται ουσιαστικά ανάλογα με τους συγκεκριμένους παράγοντες.

Αντίθετα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της θεραπευτικής αγωγής και του σακχαρώδους διαβήτη ( $p = 0.0002$ ), της υπέρτασης ( $p < 0.001$ ), της καρδιακής νόσου ( $p < 0.001$ ) και της ηπατικής νόσου ( $p = 0.020$ ). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η επίδραση της αιμοκάθαρσης στη θνητότητα ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με την παρουσία ή απουσία των συγκεκριμένων προγνωστικών μεταβλητών, γεγονός που καταδεικνύει πιθανή ετερογένεια της θεραπευτικής επίδρασης μεταξύ υποομάδων ασθενών.

Ωστόσο, η ερμηνεία των αλληλεπιδράσεων αυτών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεδομένου ότι παραβιάζεται η υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων για τη μεταβλητή της θεραπείας υποδηλώνει ότι μέρος της φαινομενικής αλληλεπίδρασης ενδέχεται να αντανακλά χρονικά μεταβαλλόμενη επίδραση της αιμοκάθαρσης και όχι αποκλειστικά διαφοροποιήση μεταξύ υποομάδων.

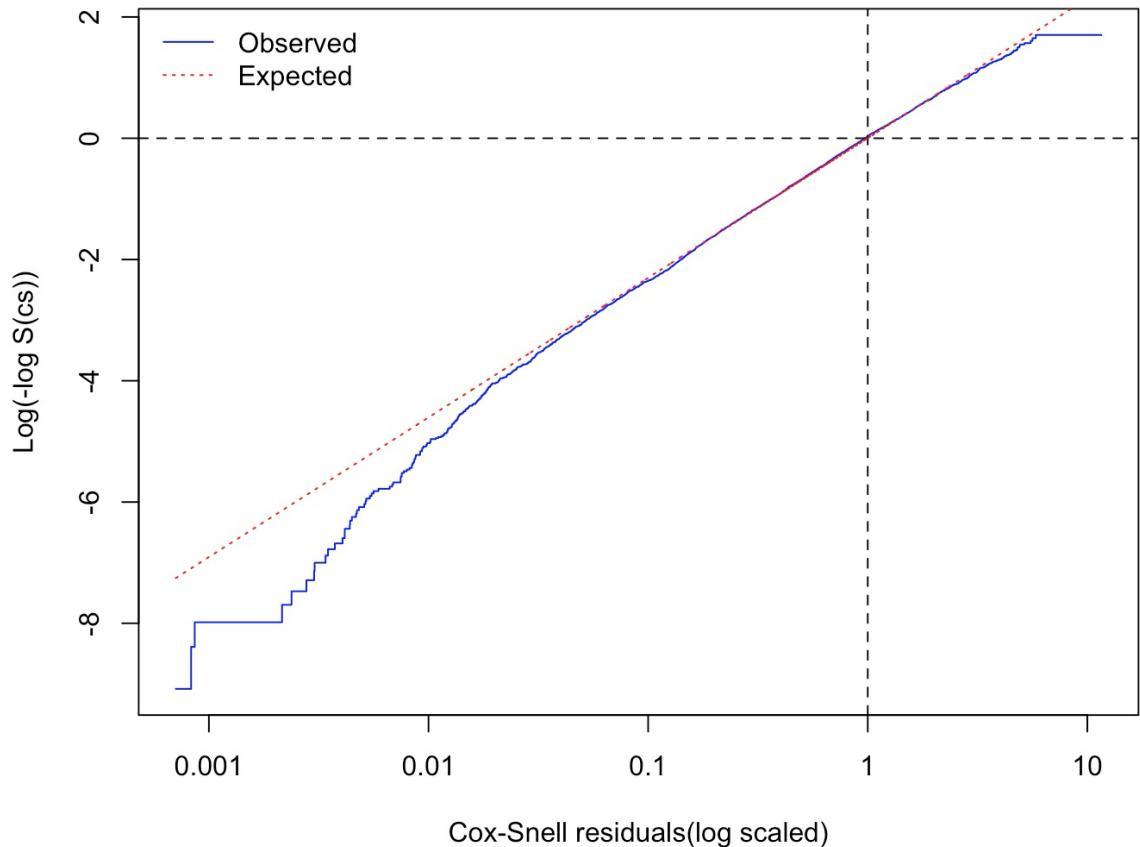
### Predicted survival for multivariate COX model VS KM



Γράφημα 6

Το γράφημα σύγκρισης των παρατηρούμενων καμπυλών Kaplan–Meier με τις προβλεπόμενες καμπύλες του πολυπαραγοντικού μοντέλου Cox δεν χρησιμοποιείται για έλεγχο της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων. Δεδομένου ότι το μοντέλο Cox προσαρμόζεται για πολλαπλά baseline covariates, δεν αναμένεται οι προβλεπόμενες καμπύλες να ταυτίζονται με τις αδρές καμπύλες Kaplan–Meier, ανεξαρτήτως του αν η υπόθεση PH ισχύει ή όχι.

**Γραφική Αξιολόγηση της προσαρμογής του μοντέλου με την χρήση Cox-Snell καταλοίπων:**

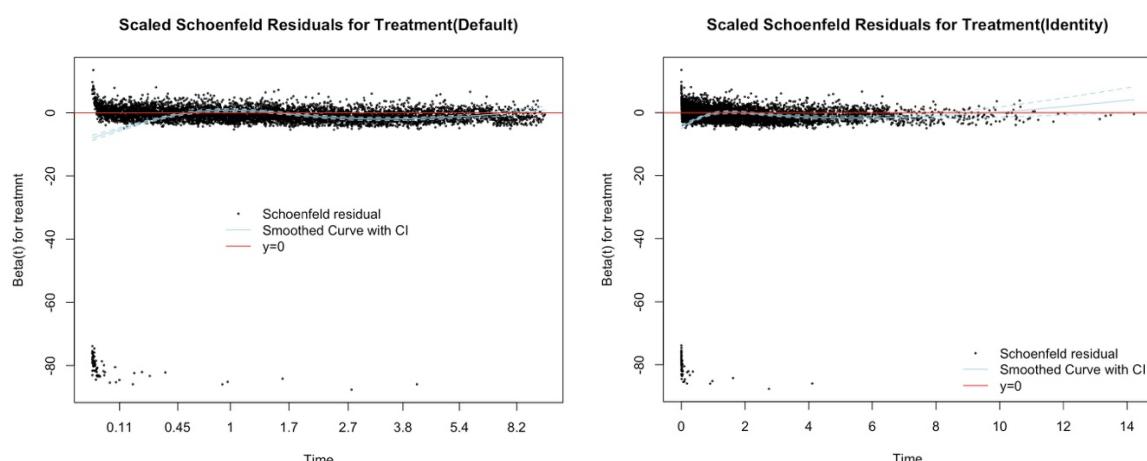


Γράφημα 7

Η καταλληλότητα του πολυπαραγοντικού μοντέλου Cox αξιολογήθηκε γραφικά μέσω των Cox–Snell καταλοίπων. Για κάθε άτομο υπολογίστηκε το  $r_i$ , και στη συνέχεια εκτιμήθηκε η συνάρτηση επιβίωσης  $\hat{S}(r)$  των καταλοίπων. Στο αντίστοιχο διάγραμμα [Γράφημα 7] απεικονίστηκε η ποσότητα  $\log(-\log(\hat{S}(r)))$  ως συνάρτηση του  $\log(r)$ . Όταν ισχύει η καλή προσαρμογή του μοντέλου, τα Cox–Snell residual ακολουθούν κατά προσέγγιση εκθετική κατανομή με παράμετρο 1 ( $\text{Exp}(1)$ ), γεγονός που συνεπάγεται ότι το γράφημα  $\log(-\log(\hat{S}(r)))$  έναντι του  $\log(r)$ . θα πρέπει να ακολουθεί περίπου την ευθεία αναφοράς με κλίση 1. Στο παρατηρούμενο γράφημα, η καμπύλη των παρατηρούμενων τιμών προσεγγίζει ικανοποιητικά την αναμενόμενη ευθεία στο κύριο εύρος των τιμών των υπολοίπων, υποδηλώνοντας ικανοποιητική συνολική προσαρμογή του μοντέλου.

**Επανεξέταση της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων (PH) για την θεραπεία στο πολυπαραγοντικό μοντέλο :**

Ομοίως με το ερώτημα 8, πραγματοποιήθηκε έλεγχος με τη χρήση των υπολοίπων Schoenfeld. Στα αντίστοιχα γραφήματα, τα υπολείμματα απεικονίζονται ως συνάρτηση του χρόνου, μαζί με μια εξομαλυμένη καμπύλη η οποία εκτιμά τη χρονική μεταβολή του συντελεστή της θεραπείας. Εάν η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων ισχυε, η εξομαλυμένη καμπύλη θα κυμαινόταν γύρω από το μηδέν χωρίς εμφανή τάση, θα προσέγγιζε με άλλα λόγια μια ευθεία στο 0( $y=0$ ). Αντίθετα, στα παρατηρούμενα γραφήματα διαπιστώνεται συστηματική απόκλιση της εξομαλυμένης καμπύλης από το μηδέν, γεγονός που υποδηλώνει χρονικά μεταβαλλόμενη επίδραση της θεραπείας. Το αποτέλεσμα αυτό είναι συνεπές τόσο όταν χρησιμοποιείται ο μετασχηματισμός identity, όσο και με τον προεπιλεγμένο μετασχηματισμό. [Γραφήματα 8 & 9]



Γραφήματα 8 & 9

Τέλος, η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων εξετάστηκε ποσοτικά μέσω του ελέγχου Grambsch & Therneau. Ο έλεγχος αυτός έδειξε στατιστικά σημαντική απόκλιση από την υπόθεση αναλογικών κινδύνων, τόσο για τη μεταβλητή της θεραπείας όσο και για το συνολικό (global) μοντέλο, με p-values πολύ μικρότερα του 0.001 [Πίνακας 12]. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στην απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης, δηλαδή ότι υπάρχουν αναλογικοί κίνδυνοι.

	Covariates	X <sup>2</sup>	df	P-values
Identiny	Treatment	27.96	1	1.2 *10-7
	Sex	0.65	1	0.42
	Age	0.1	1	0.75
	COPD	3.29	1	0.07
	DM	9.88	1	0.002
	Hypertension	42.08	1	8.8*10-11
	Heart Disease	0.58	1	0.44
	Liver Disease	2.47	1	0.12
	Neoplasia	1.24	1	0.26
	Vascular Disease	3.98	1	0.046
	Global	91.51	1	2.7 *10-15

	Covariates	$\chi^2$	df	P-values
Default	Treatment	58.56	1	2*10-14
	Sex	4.89	1	0.027
	Age	1.93	1	0.16
	COPD	1.35	1	0.24
	DM	11.17	1	0.0008
	Hypertension	51.33	1	7.8*10-13
	Heart Disease	0.29	1	0.59
	Liver Disease	2.46	1	0.17
	Neoplasia	1.32	1	0.25
	Vascular Disease	3.68	1	0.055
	Global	137.91	1	2*10-16

Πίνακας 12

Συνοψίζοντας, τόσο οι γραφικές μέθοδοι, όσο και ο επίσημος στατιστικός έλεγχος καταδεικνύουν ότι η υπόθεση των αναλογικών κινδύνων παραβιάζεται για τη μεταβλητή της θεραπείας και για το συνολικό μοντέλο. Κατά συνέπεια, η εκτίμηση ενός μοναδικού hazard ratio από το κλασικό μοντέλο Cox ενδέχεται να είναι παραπλανητική, και απαιτείται η χρήση εναλλακτικών προσεγγίσεων που επιτρέπουν χρονικά μεταβαλλόμενη επίδραση της θεραπείας.

#### Αντιμετώπιση της παραβίασης της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων με το Piecewise PH Cox model:

Η επιλογή των χρονικών σημείων αποκοπής (cut-points) και η μεθοδολογία υπολογισμού των HR και της αποτελεσματικότητας είναι όμοια με εκείνη που περιγράφηκε στο Ερώτημα 10.

a/a	Coefficient	CI
HR <sub>1</sub>	0.119	(0.092,0.152)
HR <sub>2</sub>	1.257	(0.313,5.037)
HR <sub>3</sub>	1.799	(0.578,5.595)
Eff <sub>1</sub>	0.881	(0.848,0.908)
Eff <sub>2</sub>	-0.164	(-5.037,0.687)
Eff <sub>3</sub>	-0.628	(-4.595,0.422)

Πίνακας 13

Covariates	HR	CI
Treatment [0,0.5)	0.119	(0.092,0.152)
Treatment [0.5,1)	1.257	(0.313,5.037)
Treatment >1	1.799	(0.578,5.595)
Sex	1.057	(1.002,1.114)
Age	1.036	(1.031,1.041)
COPD	0.871	(0.788,0.963)
DM	1.215	(1.143,1.291)
Hypertension	0.563	(0.531,0.598)
Heart Disease	1.083	(1.015,1.155)
Liver Disease	1.22	(1.090,1.367)
Neoplasia	1.056	(0.971,1.15)
Vascular Disease	1.108	(1.041,1.180)

Πίνακας 14

Τα αποτελέσματα του piecewise Cox μοντέλου συνοψίζονται παραπάνω πίνακα [Πίνακας 13]. Στο πρώτο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, η αιμοκάθαρση σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο HR σε σύγκριση με τη συντηρητική αντιμετώπιση, γεγονός που μεταφράζεται σε υψηλή και θετική αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει έντονη προστατευτική επίδραση της αιμοκάθαρσης στα πρώιμα στάδια της παρακολούθησης.

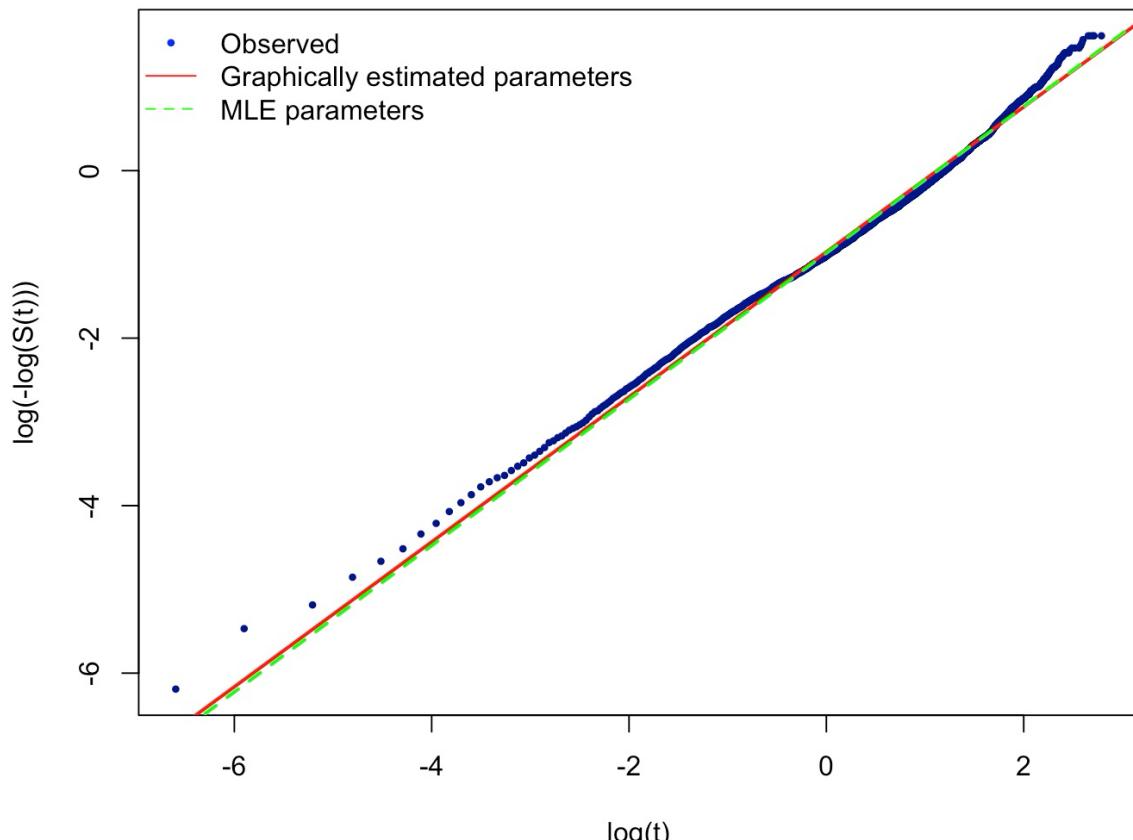
Αντίθετα, στα επόμενα χρονικά διαστήματα παρατηρείται αύξηση των εκτιμώμενων HR, ενώ τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης διευρύνονται σημαντικά. Η διεύρυνση αυτή αντανακλά αυξημένη αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις και υποδηλώνει εξασθένηση και αναστροφή της αρχικής προστατευτικής επίδρασης της αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, στα δύο τελευταία χρονικά διαστήματα δεν είναι στατιστικά σημαντική, καθώς περιέχεται η μονάδα στα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Ωστόσο, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα μεταγενέστερα χρονικά διαστήματα απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η μεγάλη αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις σχετίζεται άμεσα με το μικρό μέγεθος της συντηρητικής ομάδας και την ταχεία μείωση του αριθμού των ασθενών που παραμένουν σε κίνδυνο λόγω πρώιμων θανάτων, όπως τεκμηριώνεται από τα περιγραφικά αποτελέσματα και τα ποσοστημόρια επιβίωσης [Πίνακας 2]. Κατά συνέπεια, η φαινομενική εξασθένηση και αναστροφή της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης σε μεγαλύτερους χρόνους παρακολούθησης ενδέχεται να αντικατοπτρίζει περιορισμούς των διαθέσιμων δεδομένων και όχι απαραίτητα πραγματική επιβλαβή επίδραση της θεραπείας.

## Ερώτηση 12<sup>η</sup>

A)

**Weibull graphical fit check**



Γράφημα 10

Η καταλληλότητα της κατανομής Weibull για την περιγραφή των δεδομένων επιβίωσης εξετάστηκε γραφικά με τη χρήση του διαγράμματος  $\log(-\log(S(t)))$  ως προς  $\log(t)$ , βασισμένου στις εκτιμήσεις Kaplan–Meier. Υπό την παραδοχή ότι ο χρόνος επιβίωσης ακολουθεί κατανομή Weibull, το συγκεκριμένο διάγραμμα αναμένεται να προσεγγίζει ευθεία γραμμή.

Στο παρατηρούμενο γράφημα [Γράφημα 10], τα σημεία ακολουθούν σε μεγάλο βαθμό γραμμική τάση, με μικρές αποκλίσεις κυρίως στα άκρα του χρόνου παρακολούθησης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κατανομή Weibull αποτελεί εύλογη προσέγγιση για τα δεδομένα.

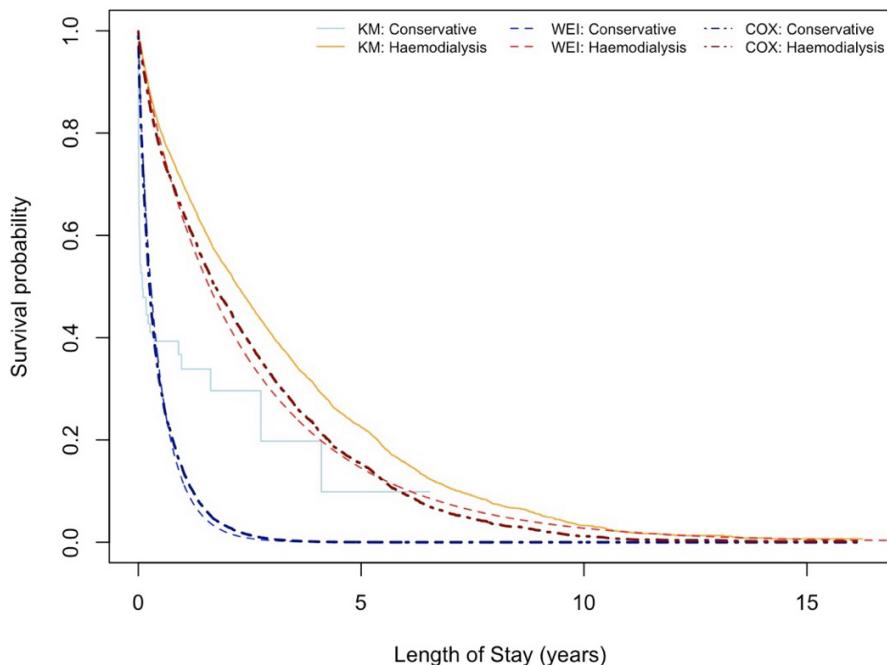
Οι παράμετροι της κατανομής Weibull εκτιμήθηκαν αρχικά γραφικά μέσω γραμμικής παλινδρόμησης της ποσότητας  $\log(-\log(S(t)))$  ως προς  $\log(t)$ . Από τη διαδικασία αυτή προέκυψε εκτίμηση της Shape parameter ίση με 0.866 και της Scale parameter ίση με 0.379. Στη συνέχεια, οι παράμετροι εκτιμήθηκαν και με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας μέσω παραμετρικού Weibull μοντέλου(Survreg). Οι αντίστοιχες εκτιμήσεις ήταν 0.874 για την Shape parameter και 0.373 για την Scale parameter.

Οι γραφικές εκτιμήσεις συμφωνούν αρκετά με τις εκτιμήσεις της μέγιστης πιθανοφάνειας, γεγονός που ενισχύει την καταλληλότητα της Weibull κατανομής για τα δεδομένα. Οι μικρές διαφορές μεταξύ των δύο προσεγγίσεων είναι αναμενόμενες και οφείλονται στη διαφορετική φύση των μεθόδων εκτίμησης και στην αυξημένη αβεβαιότητα στα άκρα της κατανομής.

Τέλος, η εκτιμώμενη Shape parameter είναι μικρότερη της μονάδας, που υποδηλώνει φθίνοντα ρυθμό κινδύνου με την πάροδο του χρόνου, εύρημα που είναι συμβατό με τη μορφή των παρατηρούμενων καμπυλών επιβίωσης, συνεπάγεται ότι ο κίνδυνος θανάτου είναι αυξημένος στα πρώιμα στάδια της παρακολούθησης και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που είναι συμβατό με υψηλή πρώιμη θνητότητα.

B)

**Predicted survival for Weibull model VS KM VS Predicted Cox**



Γράφημα 11

Για την περαιτέρω διερεύνηση της καταλληλότητας παραμετρικών προσεγγίσεων, εφαρμόστηκε πολυμεταβλητό Weibull μοντέλο κινδύνων, στο οποίο συμπεριλήφθηκαν οι ίδιες μεταβλητές με το αντίστοιχο πολυπαραγοντικό μοντέλο Cox. Το μοντέλο προσαρμόστηκε με τη χρήση της συνάρτησης survreg, η οποία εκτιμά το Weibull μοντέλο στη μορφή Accelerated Failure Time (AFT). Στο πλαίσιο αυτό, οι εκτιμώμενοι συντελεστές αντιπροσωπεύουν λογαριθμικούς λόγους χρόνου και όχι άμεσα HR.

Για να καταστεί δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκείνα του μοντέλου Cox, οι εκτιμήσεις του Weibull μοντέλου μετασχηματίστηκαν στη μορφή Proportional Hazards (PH). Συγκεκριμένα, η παράμετρος σχήματος του Weibull μοντέλου υπολογίστηκε ως  $\gamma = 1/\sigma$ , όπου σ είναι η εκτιμώμενη παράμετρος κλίμακας από το μοντέλο AFT, ενώ οι συντελεστές του μοντέλου μετατράπηκαν σε λόγους κινδύνων μέσω του μετασχηματισμού  $\lambda = \exp(-\beta/\sigma)$ . Με τον τρόπο αυτό, οι εκτιμήσεις του Weibull μοντέλου εκφράζονται σε HR και καθίστανται άμεσα συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες εκτιμήσεις του μοντέλου Cox.

a/a	Cox PH	Weibull PH		
Covariates	HR	HR	Difference	P-value
Treatment	0.222	0.213	0.009	0.83
Sex	1.056	1.046	0.01	0.81
Age	1.036	1.033	0.003	0.52
COPD	0.871	0.865	0.006	0.92
DM	1.207	1.182	0.025	0.63
Hypertension	0.561	0.556	0.005	0.83
Heart Disease	1.095	1.098	-0.003	0.96
Liver Disease	1.19	1.186	0.004	0.96
Neoplasia	1.057	1.045	0.012	0.86
Vascular Disease	1.104	1.101	0.003	0.96

Πίνακας 15

Με βάση τις εκτιμήσεις του πολυμεταβλητού Weibull μοντέλου, υπολογίστηκαν οι προβλεπόμενες πιθανότητες επιβίωσης για έναν «τυπικό» ασθενή (για τον ίδιο «τυπικό» ασθενή είχε υπολογιστεί και το cox), ξεχωριστά για τη συντηρητική αντιμετώπιση και την αιμοκάθαρση. Οι καμπύλες αυτές συγκρίθηκαν γραφικά τόσο με τις αδρές καμπύλες Kaplan-Meier όσο και με τις προβλέψεις του πολυπαραγοντικού μοντέλου Cox. Το γράφημα δείχνει ότι οι προβλεπόμενες καμπύλες επιβίωσης από το Weibull μοντέλο ακολουθούν ποιοτικά παρόμοιο μοτίβο με εκείνο του μοντέλου Cox. Και στις δύο προσεγγίσεις, η αιμοκάθαρση σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα επιβίωσης σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της παρακολούθησης, ενώ η διαφορά μεταξύ των ομάδων μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Παρά τη γενική συμφωνία των αποτελεσμάτων, [Πίνακας 15] παρατηρείται ότι οι προβλέψεις του Weibull μοντέλου είναι πιο ομαλές και επιβάλλουν συγκεκριμένη παραμετρική μορφή στη συνάρτηση κινδύνου. Η εκτιμώμενη shape parameter μικρότερη της μονάδας υποδηλώνει φθίνοντα ρυθμό κινδύνου με την πάροδο του χρόνου, εύρημα που είναι συμβατό με τη μορφή των παρατηρούμενων καμπυλών επιβίωσης. Ωστόσο, η παραμετρική αυτή παραδοχή ενδέχεται να υπεραπλουστεύει την πραγματική χρονική εξέλιξη του κινδύνου, ιδιαίτερα υπό το πρίσμα της τεκμηριωμένης παραβίασης της υπόθεσης των αναλογικών κινδύνων.

Συνολικά, τα αποτελέσματα του Weibull μοντέλου συμφωνούν ποιοτικά (δεν διαφέρουν σημαντικά όπως φαίνεται στον πίνακα παραπάνω) με εκείνα του πολυπαραγοντικού μοντέλου Cox. Παρ' όλα αυτά, δεδομένης της ανάγκης για μεγαλύτερη ευελιξία στη μοντελοποίηση χρονικά μεταβαλλόμενων HR, το Weibull μοντέλο δεν επιλέγεται ως κύρια αναλυτική προσέγγιση.